

Промотируемые микроволновым изучением реакции 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразионов с терминальными арилацетиленами

Вербицкий Е.В., Чепракова Е.М.,* Слепухин П.А., Первова М.Г., Саморукова М.А., Забелина О.Н., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Российская Федерация, 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22. Факс: (343) 374-11-89; тел: (343) 362-34-32; E-mail: Verbitsky@ios.uran.ru

Исследованы реакции 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразионов с терминальными арилацетиленами, приводящие к смеси двух изомерных 4-арил- и 5-арилзамещенных 2(1H)-пиридонов. На основании изучения реакционных смесей методом ГЖХ-МС показана региоселективность данных реакций. Проведено кристаллографическое исследование синтезированных 2(1H)-пиридонов.

Введение

В последние годы концепция повышения скорости химических трансформаций при помощи микроволновой активации породила значительный интерес в среде синтетиков, работающих в области органической¹ и комбинаторной химии^{2,3}. В частности, использование специальных микроволновых реакторов, которые дают возможность быстрого и безопасного нагрева реакционных смесей в герметичных сосудах в контролируемых условиях с интерактивным (on-line) мониторингом температуры и давления, оказало плодотворное влияние на общее признание микроволнового нагрева.

Результаты и обсуждение

Показано, что легкодоступная и широко функционализируемая 2-азадиеновая система 2(1H)-пиразионов предоставляет уникальные возможности для внутри- и межмолекулярных реакций циклоприсоединения как с электроноизбыточными, так и электронодефицитными диенофилами⁴⁻⁶. Однако описание реакций 2(1H)-пиразионов **1** с ацетиленами ограничивается несколькими примерами внутримолекулярных реакций циклоприсоединения, когда алкином является один из заместителей в пиразиновом цикле, а также взаимодействием с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **2** (схема 1)⁴⁻⁸. Эти реакции Дильса-Альдера обычно приводят к смеси пиридинового **4** и пиридинового **5** продуктов посредством двух конкурирующих самопроизвольных путей фрагментации первоначально образующихся бициклических циклоаддуктов **3** по ретро-реакции Дильса-Альдера (Схема 1). Следует отметить, что в зависимости от заместителей R и R' соотношение соединений **4** и **5** меняется драматическим образом: так при R = Ph, а R' = Cl основным продуктом является пиридин **5**, тогда как при R = Et, а R' = (гет)арил преобладает 2(1H)-пиридон **4**.

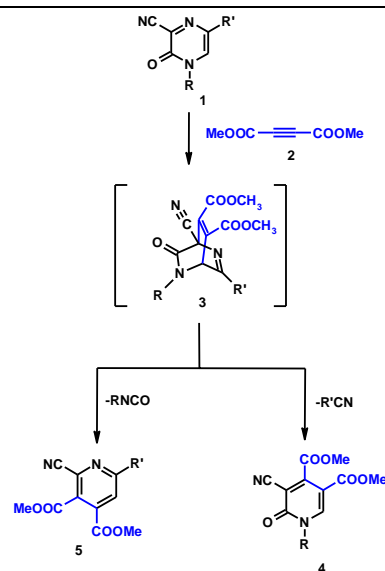


Схема 1

Целью данной работы было исследование реакций циклоприсоединения 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразинов с терминальными ацетиленами при микроволновом облучении в сравнении с обычными термическими условиями (схема 2). В качестве алкинов были использованы коммерчески доступные арилацетилены: фенилацетилен (**7**), 4-бромфенилацетилен (**8**) и 4-диметиламинофенилацетилен (**9**). Реакции пиразинов с терминальными арилацетиленами по данным как ГЖХ-МС, так и ЯМР ¹H спектроскопии протекают региоселективно, приводя к смеси только двух региоизмерных 2(1H)-пиридонов: мажорных – 4-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбо-нитрилов (**12**, **14** и **16**) и минорных – 5-арил-2-оксо-1-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов (**13**, **15** и **17**). Реакции [4+2]-циклоприсоединения были проведены в условиях применения микроволнового излучения и ионной жидкости (bmimPF₆ – гексафторбората 1-бутил-3-метилимидазолия) (схема 2).

Экспериментально (по данным ТСХ) было найдено оптимальное время протекания данных реакций, которое составило 90 мин. Для сравнения

Табл. 1. Выходы 2(1H)-пиридонов 12-17 и их соотношения в реакциях 2(1H)-пиазинонов (6a,b) с терминальными арилацетиленами

Реакция	Выходы продуктов в зависимости от условий реакции ^a (по данным ГЖХ-МС)		Препаративные выходы продуктов	Соотношения региоизомерных 2(1H)- пиридонов (Major : Minor)	
	MW	Reflux		MW	Reflux
6a + 7	6a – 6% 12+13 – 94%	6a – 61% 12+13 – 39%	13 – 55% 14 – 7%	–	–
6b + 7	6b – 18% 12+13 – 82%	–	13 – 68% 14 – 11%	–	–
6a + 8	6a – 0% 14 – 86% 15 – 14%	6a – 45% 14 – 48% 15 – 7%	14 – 60% 15 – 4%	6.1 : 1	6.9 : 1
6b + 8	6b – 0% 14 – 88% 15 – 12%	–	–	7.3 : 1	–
6a + 9	6a – 0% 16 – 100% 17 – 0%	6a – 0% 16 – 100% 17 – 0%	16 – 98%	1 : 0	1 : 0
6b + 9	6a – 0% 16 – 100% 17 – 0%	–	–	1 : 0	–

^a MW – микроволновое излучение (200 Вт, 195 °С, 90 мин.); Reflux – кипячение с обратным холодильником (90 мин.).

эти же реакции были проведены в термических условиях при кипячении (178-180 °С, 90 мин) в 1,2-дихлорбензоле в отсутствие дополнительных добавок. Результаты реакций: реакционные условия, выходы продуктов, их соотношения и степень конверсии обобщены в табл. 1.

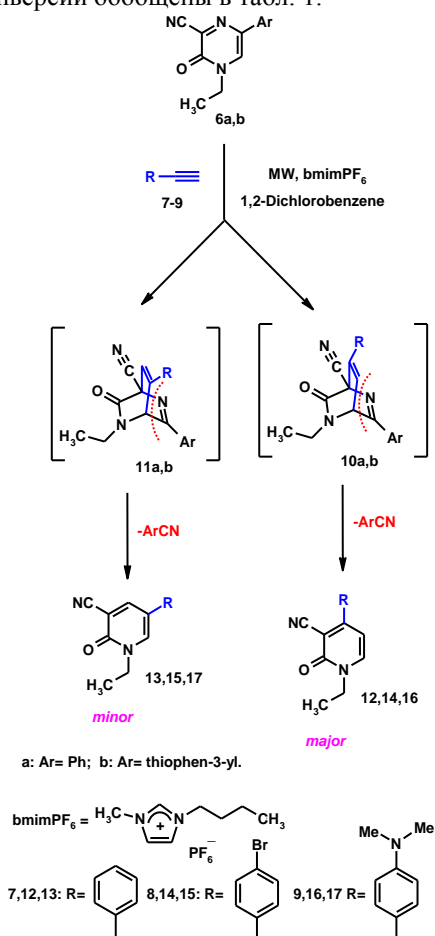


Схема 2

Результаты, приведенные в Таблице 1, свидетельствуют о безусловном преимуществе

микроволновых синтезов. При одном и том же времени в реакциях, протекающих в обычных термических условиях наблюдается неполная конверсия исходных 2(1H)-пиазинонов 6a,b и образование побочных продуктов осмоления, тогда как промотируемые микроволновым излучением реакции протекают с полной конверсией исходных соединений, давая смесь региоизомерных замещенных 2(1H)-пиридонов.

Таким образом, в работе исследованы реакции 5-(гет)арилзамещенных 2(1H)-пиазинонов с терминальными ацетиленами в условиях микроволнового синтеза в сравнении с обычными термическими условиями и показана их региоселективная направленность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программ УрО РАН 09-И-3-2004, 09-П-3-1015, 09-Т-3-1022, Госконтракт № 02.740.11.0260., гранта РФФИ 10-03-96078-р_урал_a, ВНИИ-65261.2010.3.

Библиографический список

- Lindström P., Tierney J., Wathey B., Westman J. // *Tetrahedron*, **2001**. 57. P. 9225.
- Lew A., Krutzik P.O., Hart M.E., Chamberlin A.R. // *J. Comb. Chem.* **2002**. 4. P. 95.
- Kappe C.O. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**. 6. P. 314.
- Vekemans J., Pollers-Wieërs C., Hoornaert G. // *J. Heterocycl. Chem.*, 1983, **20**, 919.
- Hoornaert G., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1994, **103**, 583.
- Van der Eycken E., Appukkuttan P., De Borggraeve W., Dehaen W., Dallinger D., Kappe C.O. // *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 7904.
- Kaval N., Appukkuttan P., Van der Eycken E. // *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2006, vol. 1, p. 267.
- Вербицкий Е.В., Березин М.В., Слепухин П.А., Забелина О.Н., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. // *Известия АН. Серия химическая*, **2011** (в печати)